

001152010

WPI Acc No: 1974-25761V/197414

Benzimidazole derivs prepn - with hypotensive and central depressant action

Patent Assignee: YOSHITOMI PHARM IND KK (YOSH)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 49005967	A	19740119			197414	B

Priority Applications (No Type Date): JP 7251392 A 19720523

Abstract (Basic): JP 49005967 A

Benzimidazoles (I). (X = H, halo, lower alkyl, lower alkoxy, NO₂; R = H, lower alkyl, hydroxy-, haloalkyl; R₁ = H, lower alkyl, alkoxyalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl with or without nuclear substituents selected from halo, lower alkyl, alkoxy, alkoxy-carbonyl, alkylthio, polyhaloalkyl, or NO₂) are prepd. from 1-unsubst. benzimidazoles and maleamic acids HO₂CCH=CHCONHR₁. In an example, 5.9 g benzimidazole and 5.8 g maleamic acid in DMF was heated at 110-20 degrees for 15 hr., evapd., and stirred with polyphosphoric acid at 110-20 degrees for 2 hr. to give 3.9 g.

Derwent Class. B02



9

① 日本国特許庁 公開特許公報

特許願 (2) (発記号ナシ)
昭和49年 23 日

特許庁長官 鈴木 武夫 殿

1. 発明の名称
ベンズイミダゾール誘導体の製造法
2. 発明者
ナカノリキョウケン
住所 大阪府大阪市東区平野町8丁目8番地
氏名 高宮 敏 郎 (ほか1名)
3. 特許出願人
住所 大阪府大阪市東区平野町8丁目8番地
名称 高宮製菓株式会社
(673)
代表者 高宮 敏 郎
4. 代理人 〒541
住所 大阪府大阪市東区平野町8丁目8番地
高宮製菓株式会社内
氏名 高宮 敏 郎 (673) 高宮 敏 郎
5. 添付書類の目録
(1) 明細書 1通
(2) 委任状 1通
(3) 特許状副本 1通



47 051392

- ①特開昭 49-5967
- ④公開日 昭49.(1974) 1. 19
- ②特願昭 47-51392
- ②出願日 昭47.(1972) 5.23
- 審査請求 未請求 (全5頁)

庁内整理番号 ⑤日本分類

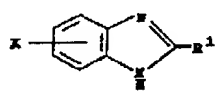
6855 44 16 E363
6224 44 30 B4

明 細 書

1. 発明の名称
ベンズイミダゾール誘導体の製造法

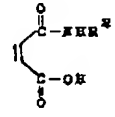
2. 特許請求の範囲

一般式



〔式中のXは水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ基を、R¹は水素、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級ハロアルキル基を示す。〕

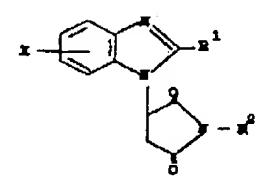
で表わされる化合物と一般式



〔式中のR²は水素、低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、シクロアルキル、シクロアル

キル低級アルキル、低級アルコキシ、または有しをいアリール、アラルキル(置換基はハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルチオ、ポリハロ低級アルキル、ニトロ基の中から任意に選ばれる)を示す。〕

で表わされる化合物とを反応させることを特徴とする一般式

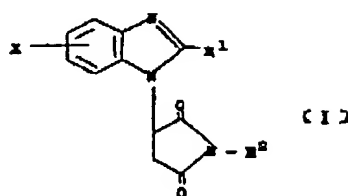


〔式中のX、R¹、R²は前記のものと同様である。〕

で表わされるベンズイミダゾール誘導体またはその製造法。

1. 発明の詳細な説明

本発明は一般式

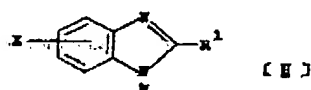


【式中のXは水素、低級アルキル（メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等）、低級アルコキシ（メトキシ、エトキシ）、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素等）、ニトロ基を、R¹は水素、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル（ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル等）、低級ハロアルキル（クロルメチル、1-クロルエチル等）を、R²は水素、低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル

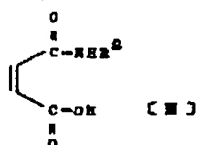
ル（2-メトキシエチル、3-メトキシプロピル等）、シクロアルキル（シクロペンチル、シクロヘキシル、1,3,5-トリメチルシクロヘキシル、シクロデシル等）、シクロアルキル低級アルキル（シクロヘキシルメチル、1-シクロヘキシルエチル等）、炭化水素（ブタン、ペンタン等）、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル（メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）、低級アルキルナオ（メチルナオ、エチルナオ等）、ポリハロ低級アルキル（トリフルオロメチル等）、ニトロ基等が置換した、または置換のアリール（フェニル、ナフチル等）、アラルキル（ベンジル、フェニル等）を示す。）

で表わされるベンズイミダゾール誘導体またはその塩の製造法に関するものである。

本発明によれば一般式【I】で表わされる化合物は一般式



【式中のX、Rは前記のものと同様である。】
で表わされる化合物と一般式



【式中のR²は前記のものと同様である。】

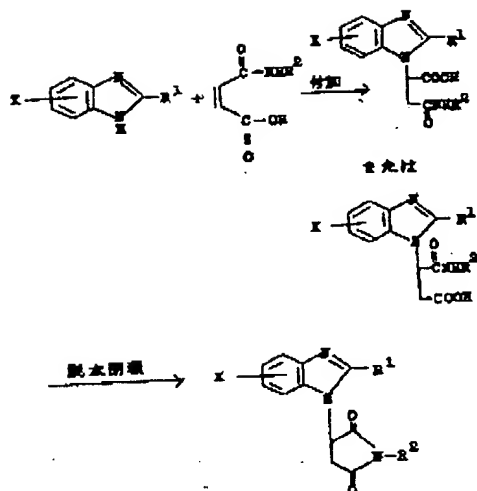
で表わされる化合物とを反応させることにより製造される。

反応は不活性溶媒中（ジオキサン、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、アセトン、ノルマルエタノール、

メチルプロピルケトン、シクロヘキサノン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、キシレン、酢酸、酢酸エチル等）およびそれらの混合物等）を、また必要に応じてトリトンB、ナトリウムメトキシド、酢酸ソーダ、苛性アルカリ等の塩基触媒または酢酸、塩化第二銅等の酸触媒の存在下に70〜200℃で数時間〜数十時間行なわれるが、有利には溶媒の沸点付近で10〜100時間行なうのがよい。さらに必要ならばポリリン酸、脱水剤等の脱水剤を作用させることもできる。

一般式【I】で表わされる本発明の化合物は次のフローレートに従って製造される。

以下余白



第一段階の付加反応の結果、2種類の異性体が生成すると思われるが、本発明においてはこの中間体を分離する必要はない。第二段階の脱水閉環反応は、R²が芳香族基でないときは多くの場合付加反応に続いてかなりの程度まで進行する。

実施例 1

ベンズイミダゾール 1.9 g、マレアミド酸 1.6 g をジオキサン 100 ml に加え、110～120℃で1.5時間反応させる。得られた溶液を減圧下に完全濃縮し、残留物にペリリン酸 5 g を加えて、110～120℃で2時間攪拌する。その後これを室温まで冷却し、水 300 ml 中に注ぎ、置置で中和した後ろ過すると 5.6 g の淡褐色結晶が得られる。これをイソプロピルアルコールから再結すれば融点 159～161℃の 2-(1-ベンズイミダゾリル)スクシニミド 1.9 g が無色結晶として得られる。

実施例 2

ベンズイミダゾール 1.6 g、3,3,5-トリメチルシクロヘキシルマレアミド酸 2.3 g をジオキサン 100 ml に加え、1.4時間濃縮す

特開 昭49-5967 (3)
また R² が芳香族基の場合、あるいは芳香族基でなくとも脱水閉環が充分に進行しない場合には、ペリリン酸、無水酢酸等の脱水剤を用いることによつて目的を達成することができる。脱水剤を用いるに際しては、必要に応じて酢酸ソーダ、酢酸カリウム等の促進剤を使用してもよい。反応終了後、得られた化合物は所望により、特許に従つて、置換基、硫酸基、シユロ酸基、マレイン酸基、ピクリン酸基等の有無あるいは無換基にすることもできる。

かくして得られる本発明化合物は血圧低下作用、中枢抑制作用等を有し、医薬として有用である。

以下に実施例を示して本発明をさらに具体的に説明する。

以下余白

る。得られる褐色透明の溶液を室温まで冷却し、水 500 ml 中に注ぐと結晶物が生じる。この結晶物を 200 ml の酢酸エチルで3回抽出する。すべての酢酸エチル層を合わせて、100 ml の飽和重曹水で3回、ついで水 50 ml で1回洗滌し、芒硝にて乾燥後完全濃縮すると 2.2 g の褐色アノ状物が得られる。これを無イソプロピルアルコール 50 ml に溶解し、水冷すれば融点 160～162℃の 2,3,5-トリメチルシクロヘキシル-2-(1-ベンズイミダゾリル)スクシニミド 9.9 g が無色結晶として得られる。

実施例 3

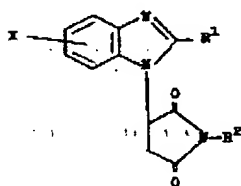
ベンズイミダゾール 1.9 g、3,3,5-トリメチルシクロヘキシルマレアミド酸 1.2 g をジオキサン 60 ml に加え、1.4時間濃縮する。次に無水酢酸 20 ml、無水酢酸ソーダ 1.5 g を反

形液に加え、2時間蒸餾する。反応液を室温まで
 冷却した後水300cc中に注ぎ、激しく攪拌し
 ながら重曹で中和する。析出する結状物を100
 ccの酢酸エチルで3回抽出する。すべての酢酸エ
 チル液を合わせて、これを水100ccで洗った後
 乾燥する。完全溶解すると1.44gのブ
 ン物を得られる。400ccのイソプロピルアルコー
 ルから再結すれば融点140~142℃のB-3,
 3,5-トリメチルシクロヘキシル-2-(1-
 ベンズイミダゾリル)スクシニミド7.9gが無
 色結晶として得られる。

実施例4

ベンズイミダゾール8.9g、N-β-クロロエ
 ニルマレアミド酸1.2gをジオキサン70cc
 に加え、1.5時間蒸餾する。得られる無色結晶
 に無水酢酸30cc、無水酢酸ソーダ1.5gを加え、

特開 昭49-5967 (4)
 2時間蒸餾する。反応液を室温まで冷却した後水
 300cc中に注ぎ、激しく攪拌しながら重曹で
 中和する。析出する結状物を100ccの酢酸エチ
 ルで3回抽出する。すべての酢酸エチル液を合わ
 せて、これを水100ccで洗った後乾燥す
 る。完全溶解すると1.2gの褐色結晶状物
 得られるが、これはさもなく固化する。これをジ
 オキサン100ccに溶解し、活性炭で脱色した後、
 約100ccまで濃縮し、室温下に放置すれば無色
 結晶7.2gが得られる。
 これをイソプロピルアルコール300ccに溶解し、
 当量のマレイン酸を加えて冷却すれば融点145
 ~147℃のN-β-クロロエニル-2-(1-
 ベンズイミダゾリル)スクシニミド・マレイ
 ン酸塩4.6gが得られる。
 以下同様にして次の化合物が製造できる。



実施例	X	R ¹	R ²	量・融点(℃)
5	H	H	ブチル	塩酸塩 190~192.5
6	H	H	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	塩酸塩・1/4水合物 153~156
7	H	H	シクロブチル	シユク酸塩 192~194
8	H	H	フェニル	186~188
9	H	H	オトリル	シユク酸塩 192~195
10	H	H	α-クロロフェニル	シユク酸塩・1/4水合物 188~188.5
11	H	H	p-クロロフェニル	188~190
12	H	H	m-クロロフェニル	シユク酸塩 173~174
13	H	H	p-クロロフェニル	181~182.5
14	H	H	p-ニトロフェニル	200~203
15	H	H	1-ナフチル	シユク酸塩 185~186

実施例	X	R ¹	R ²	量・融点(℃)
16	H	H	ベンジル	塩酸塩 201.5~204.5
17	H	メチル	ブチル	シユク酸塩 138~143
18	H	H	2,6-ナシリル	197~201
19	H	H	p-クロロフェニル	192~196
20	H	エチル	p-クロロフェニル	193~194.5
21	H	-CH ₂ OH	p-クロロフェニル	198~200
22	H	-CH ₂ OB	p-クロロフェニル	シユク酸塩・1/4水合物 170~171.5
23	S-Cl	H	2,5-ナシリル	197~198
24	H	-CH ₂ Cl	p-クロロフェニル	
25	H	H	m-ナシリル	
26	6-Cl	H	2,5-ナシリル	
27	5or(6) -NO ₂	H	p-クロロフェニル	
28	5or(6) -OC ₂ H ₅	H	p-クロロフェニル	
29	5or(6) -CH ₃	H	p-クロロフェニル	
30	H	H	1-ナフチル	

特開 昭49-5967 (5)

手 続 補 正 書 (自発)

昭和 47 年 7 月 23 日

4. 前記以外の発明者

住所 本町2丁目
大分県中津市1345
氏 名 コ 小 谷 芳 雄

特許庁 長官 三 宅 幸 夫 殿

1. 事件の表示

昭和 47 年特許願第 51392 号

2. 発明の名称

ベンズイミダゾール誘導体の製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人
住 所 大阪市東区平野町3丁目85番地
名 称 吉高製薬株式会社
(672) 代表者 不破 泰



4. 代 理 人

住 所 大阪市東区平野町3丁目85番地
吉高製薬株式会社内
氏 名 井 上 高 宮 絳 勝
(6680)



5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

明細書を次の通り補正する。

- ① 9頁11行目「・・・・・・スクシニミド」
の後に「1/3イソプロピルアルコール和物」を
挿入する。
- ② 14頁4行目実施例18のR¹の欄の「E」
を「メチル」に5行目実施例19のR¹の欄の「E」
を「メチル」に9行目実施例23のXの欄の
「5-C1」を「5-OP(6)-C1」にそれぞれ訂正
する。
- ③ 14頁12行目(実施例26)を削除する。
- ④ 14頁13行目の「27」を「26」に、1
4行目の「28」を「27」に、15行目の「29」
を「28」に、16行目の「30」を「29」
にそれぞれ訂正する。

以 上

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☒ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.